

细胞因子在骨质疏松症中的作用及中医药干预研究进展

李辉¹, 谢兴文^{2*}, 李宁¹, 李建国², 李鼎鹏², 翟柏宇¹, 王小强¹

(1. 甘肃中医药大学, 兰州 730000;

2. 甘肃省第二人民医院, 西北民族大学附属医院, 兰州 730030)

[摘要] 骨质疏松症(OP)是当今世界范围内老年人群中发病率最高的疾病之一。由于世界人口结构的加速变化,对OP的有效防治正日益成为全球关注的健康焦点和临床研究的热点。OP可受遗传、内分泌失调、营养缺乏、不良生活习惯等多种因素影响而发病,由破骨细胞介导的骨吸收与成骨细胞介导的骨形成的偶联平衡被打破致使骨吸收大于骨形成是目前公认的OP发病的主要病理机制。现代医学对OP的研究已经深入到分子免疫学水平,研究发现相关细胞因子在OP的病理机制中扮演着重要角色,通过调节破骨细胞对骨骼的吸收和成骨细胞对骨骼的形成,是调控OP发生和发展的重要转导因子。肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-1 β 和白细胞介素-6通过刺激破骨形成和抑制成骨细胞功能,在骨破坏中发挥关键作用,而血管内皮生长因子、转化生长因子- β 、骨形态发生蛋白、骨保护素等细胞因子可通过增强成骨细胞的分化功能、促进骨形成。目前临床多使用降钙素、雌激素及双磷酸盐等西药进行治疗OP,但长期服用患者的依从性差,胃肠道不良反应明显。中医药治疗OP以其整体调节、价廉及不良反应小等优势占据重要治疗作用,并且随着网络药理学和分子生物学等领域研究的深入,发现中医药可通过干预多种细胞因子表达,进而调节骨稳态,发挥治疗OP的作用。该文阐述相关细胞因子在OP发病中的作用,以及中医药调控相关细胞因子的研究成果,以期为OP的中医药防治提供参考依据。

[关键词] 骨质疏松症(OP); 细胞因子; 中医药; 调控; 骨稳态

[中图分类号] R22;R242;R274.9;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)18-0227-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20211896

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20210727.1520.003.html>

[网络出版日期] 2021-07-27 16:11

Role of Cytokines in Osteoporosis and Intervention with Traditional Chinese Medicine: A Review

LI Hui¹, XIE Xing-wen^{2*}, LI Ning¹, LI Jian-guo², LI Ding-peng², ZHAI Bai-yu¹, WANG Xiao-qiang¹

(1. Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China;

2. Second People's Hospital of Gansu Province, Affiliated Hospital of Northwest University for Nationalities, Lanzhou 730030, China)

[Abstract] Osteoporosis (OP) is one of the most common diseases in the aged population worldwide. Due to the rapid change in world population structure, the effective prevention and treatment of OP is increasingly becoming the health problem of global concern and also the hot spot of clinical research. OP can be affected by many factors such as heredity, endocrine dyscrasia, nutritional deficiency, and bad living habits. The breakdown of coupling of osteoclast-mediated bone resorption to osteoblast-mediated bone formation leads to stronger bone resorption than bone formation, which is currently recognized as the main pathogenesis of OP.

[收稿日期] 20210427(020)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81860864);中央引导地方科技发展专项(甘科资函[2020]60号);甘肃省科技计划资助项目(20JR5RA129);敦煌医学与转化教育部重点实验室开放课题(DHYX19-05);甘肃省中医药研究中心开放课题(zyzx-2020-32)

[第一作者] 李辉,在读硕士,从事中医药防治骨伤科疾病研究,E-mail:2214866576@qq.com

[通信作者] * 谢兴文,博士,博士生导师,从事中医药防治骨与关节疾病研究,E-mail:827975272@qq.com

The exploration of OP in modern medicine based on molecular immunology has revealed that related cytokines play an important role in the pathogenesis of OP, and regulating the osteoclast-mediated bone resorption and osteoblast-mediated bone formation is essential for controlling the occurrence and development of OP. Tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β), and interleukin-6 (IL-6) are able to stimulate bone formation and inhibit osteoblast function, thus playing a key role in bone destruction. By contrast, such cytokines as vascular endothelial growth factor (VEGF), transforming growth factor- β (TGF- β), bone morphogenetic protein (BMP), and osteoprotegerin (OPG) strengthen osteoblast differentiation and promote bone formation. At present, western medicine like calcitonin, estrogen, and bisphosphonate are mostly used for clinical treatment of OP, but a long-term use of these drugs will result in poor compliance and obvious gastrointestinal adverse reactions. Traditional Chinese medicine (TCM) occupies an important position in the treatment of OP due to its advantages of overall regulation, low price, and few side effects. In addition, with the deepening of research on network pharmacology and molecular biology, it has been found that TCM exerts the therapeutic effect against OP by interfering with the expression of various cytokines and adjusting bone homeostasis. This paper has elaborated the role of related cytokines in the pathogenesis of OP and reviewed the research results concerning the regulation of related cytokines by TCM, in order to provide reference for the prevention and treatment of OP with TCM.

[Keywords] osteoporosis (OP); cytokines; traditional Chinese medicine; regulation; bone homeostasis

骨质疏松症(OP)是一种以低骨量和骨骼结构破坏为特征的疾病,可导致骨骼强度下降和骨折风险增加^[1]。OP被描述为骨折前的一种“无声疾病”,因为OP通常在第一次骨质疏松性骨折发生前没有症状^[2]。据相关统计数据表明,全球每年因OP导致的骨折超过890万例,每3 s就会发生1例骨质疏松性骨折,并且OP预计影响全球2亿女性,1/3 50岁以上的女性会经历骨质疏松性骨折,1/5 50岁以上的男性也会经历骨质疏松性骨折^[3]。随着我国社会老龄化,OP患者的数量将大幅增加,医疗保险的成本也会大幅增加,这给我国社会经济的发展带来了沉重的负担^[4]。目前西药治疗OP作为主流治疗方式在展示巨大优势的同时,依从性差及影响胃肠道等不良反应无法避免^[5]。所以对于OP的有效防治一直是临床研究的热点。现阶段关于OP的发病研究已深入分子、信号通路及免疫层面,并且相关研究发现细胞因子在OP的发生及发展中发挥着重要作用,通过参与破骨细胞(OC)对骨骼的吸收和成骨细胞对骨骼的形成,进而参与骨稳态的调控^[6-7]。因此,探讨参与调节OC和成骨细胞相互作用的细胞因子对OP的诊治很有必要。OP属于中医学“痹症”范畴,中医药防治OP历史悠久,疗效确切^[8]。近年来,广大学者以中医理论为指导进行了大量研究,结果表明中医药干预OP相关细胞因子表达作用明显。本文就相关研究成果展开综述,以期中医药应用于临床防治OP提供参考和依据。

1 肿瘤坏死因子- α (TNF- α)

TNF- α 是参与骨重塑的促炎细胞因子之一,经典的TNF- α 通过刺激OC形成和抑制成骨细胞功能在调节骨稳态中发挥主要作用^[9]。Runx2相关转录因子2(Runx2)是成骨细胞特异性转录因子,其稳态蛋白水平由蛋白酶体降解调节,蛋白酶体降解由E3泛素连接酶 Smad 泛素化调节因子1(Smurf1)和Smurf2介导^[10]。研究表明,TNF- α 可通过下调Runx2的表达、上调降解Runx2蛋白的Smurf1和Smurf2及抑制胰岛素样生长因子-1(IGF-1)的作用来抑制成骨细胞的分化^[11]。另有研究表明,TNF- α 转基因小鼠骨髓间充质干细胞(MSCs)中Notch和非典型核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路显著上调,提示TNF- α 可能通过Notch与非典型NF- κ B信号的相互作用抑制MSCs的成骨分化^[12]。巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)和NF- κ B受体激活因子配体(RANKL)是影响OC分化的两个关键因子^[13]。TNF- α 通过活化T细胞通路的NF- κ B,在成骨细胞及基质细胞缺失的情况下,可直接从破骨前体刺激成熟OC形成^[14]。另外,TNF- α 被认为是促进成熟造血干细胞向OC分化的关键因子,可增加巨噬细胞和干细胞中NF- κ B受体激活因子(RANK)和RANKL的水平,并刺激RANKL与其受体RANK结合,从而激活RANKL调控的多种信号通路如丝裂原活化蛋白激酶(MAPK),肿瘤坏死因子受体相关因子-2(TRAF-2),c-Jun,c-Jun氨基末端酶(JNK),

NF- κ B和转录激活因子-1(AP-1),介导OC的增殖和分化^[14-15]。栗麟等^[16]的研究发现壮骨方可提高骨质疏松大鼠血清IGF-1,降低TNF- α 水平,防止骨密度、骨参数下降,提示壮骨方可能是通过升高血清IGF-1水平、降低TNF- α 水平,进而影响骨代谢进程,防治OP。陈剑磨等^[17]用左归丸干预去卵巢骨质疏松大鼠后发现,左归丸组大鼠腰椎骨组织中TNF- α 表达明显降低,提示左归丸调节骨组织中TNF- α 和IL-6表达可能是其防治OP的作用机制。唐伟^[18]探讨电针对OP大鼠骨密度的影响,研究发现电针治疗与药物治疗均能降低OP大鼠模型血清TNF- α 浓度,电针治疗降低OP大鼠模型血清TNF- α 浓度效果更佳。罗小光等^[19]研究发现,埋线、六味地黄丸可提升去势OP大鼠血清雌二醇(E₂)及IGF-1含量,降低去卵巢大鼠血清粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF),TNF- α 含量,使破骨活动减弱,成骨活动增强,进而起到防治OP的作用。杨琳等^[20]的研究结果表明,补骨脂素通过提高去势雌鼠血清E₂水平和股骨雌激素受体 β (ER β)水平,降低去势雌鼠骨组织中TNF- α ,白细胞介素-17(IL-17)基因表达和血清TNF- α ,IL-17水平,发挥抗绝经后骨质疏松作用。

2 白细胞介素-1 β (IL-1 β)和白细胞介素-6(IL-6)

细胞因子IL-1 β 是炎症反应的关键介质^[21],通过诱导RANKL的表达,是OC分化和骨吸收的强大刺激因子^[22]。同时,IL-1 β 通过增强间质细胞中RANKL的表达间接促进TNF- α 诱导的破骨形成,并在RANKL足够水平存在的情况下,在p38 MAPK的控制下直接刺激OC前体分化^[23]。IL-6是一种多效细胞因子,通过IL-6受体(IL-6R)转导信号,由 α 链和gp130亚基组成^[24]。IL-6通过诱导外泌体细胞和间质细胞中RANKL的表达参与破骨形成,IL-6R抑制在体内外均可阻断OC的形成^[25]。在IL-6/IL-6R信号通路中,信号转导及转录激活因子3(STAT3)被JAKs激活,导致OC标记物的表达^[26]。此外,IL-6间接影响OC,通过诱导成骨细胞RANKL表达,促进OC活性和骨吸收^[27]。张明^[28]以葛根素干预骨质疏松模型大鼠8周后发现,葛根素组随着剂量的增加IL-1 β 表达阳性细胞率降低,表明根素能降低骨吸收及促进骨生成,其减少大鼠骨质疏松模型中骨质的流失是通过降低IL-1 β 的表达发挥的。韩小东等^[29]的研究结果表明柔毛淫羊藿能增加去卵巢OP小鼠的骨密度、降低OC和IL-1 β 的表达,进而防治OP。张倩等^[30]的研究发现金匱

肾气丸组大鼠骨密度提高、骨微结构获得改善,并且血清中碱性磷酸酶(ALP),IL-6含量降低,骨保护素(OPG)含量升高,提示其防治OP的作用机理可能与降低ALP,IL-6及提高OPG含量有关。叶蕾^[31]的研究表明在常规治疗的基础上联合应用益骨汤治疗绝经后骨质疏松患者可有效提高血清雌激素水平,降低血清TNF- α 和IL-6水平,增加骨密度。

3 血管内皮生长因子(VEGF)

VEGF是调节血管发育和血管生成的最重要的生长因子之一^[32]。VEGF能够促进内皮细胞增殖及血管形成来促进骨的发育,亦能够作用于MSCs,成骨细胞及OC来参与骨代谢过程,与OP的发生及发展关系紧密^[33]。FENG等^[34]的研究表明,VEGF能促进MSCs的增殖分化,亦能增加骨钙素,进而促进血管化和骨化来加速工程骨的形成和修复。亦有研究表明,VEGF能够直接作用于成骨细胞,增加成骨细胞ALP活性的表达,促进其增殖分化及钙结节的形成^[35]。李建民等^[36]观察骨碎补提取物治疗骨质疏松大鼠血清学指标的变化,发现骨碎补提取物治疗去卵巢所致骨质疏松大鼠,能够通过调节内皮素-1(ET-1),VEGF水平,改善骨代谢,提高骨密度。曾锁林等^[37]发现葛根素对去势OP大鼠的治疗作用可能是通过升高血清中促进血管新生活性因子[如VEGF和一氧化氮(NO)]水平,进而促进血管新生、重建供血及血液循环来实现。袁翰^[38]研究发现,补肾通络方可通过抑制骨吸收和OC激活治疗OP,证实其骨保护机制包括了稳定缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α),上调下游血管活性因子VEGF等表达,从而抑制RANKL/OPG比例,起到防治OP的作用。

4 转化生长因子- β (TGF- β)

TGF- β 有3种亚型,即TGF- β ₁,TGF- β ₂和TGF- β ₃^[39]。TGF- β ₁是骨组织中最丰富的TGF- β 亚型,是骨发育和重塑过程中的重要调节因子^[40]。TGF- β 一直被当做是骨母细胞的化学吸引剂,通过OC性骨吸收作用分解前体相关蛋白,从而释放活跃的TGF- β ₁诱导骨质缺损部位骨母细胞聚集,进而促进骨形成^[41]。TGF- β ₁通过刺激体外骨基质贴合和成骨细胞增殖,调节成骨细胞的骨形成外,还可通过连接骨形成和骨吸收来调节骨重塑^[41]。刘金勇等^[42]运用龟鹿补骨方辨证治疗绝经后OP,对照组口服金天格胶囊,观察组采用龟鹿补骨方辨证治疗,研究结果发现,观察组IL-10和TGF- β ₁水平均高于对照组,提示龟鹿补骨方能提高绝经后骨质疏松症(PMOP)肝肾阴虚证患者骨密度,升高雌激素水

平,调节骨代谢标志物及相关因子的表达。刘元等^[43]探讨蛇床子素对去卵巢OP大鼠的作用,结果显示蛇床子素组大鼠血清中骨钙素(BGP)降低,TGF- β_1 含量升高,提示蛇床子素能够有效通过调节大鼠体内激素分泌改善去卵巢大鼠的骨代谢异常,提高骨密度,进而防治骨质疏松。李翠娟等^[44]的研究结果表明,固本活血壮骨颗粒可以通过调节成骨细胞增殖因子TGF- β_1 和OC增殖因子IL-1的表达,来促进骨形成,减少骨吸收,提高骨质量,从而达到防治糖尿病性OP的效果。

5 骨形态发生蛋白(BMPs)

BMPs作为一种重要的自分泌生长因子,能刺激多能间充质细胞向成骨谱系分化,增强成骨细胞的分化功能,在骨代谢过程中发挥着重要作用^[45]。在其他BMP中,BMP-2是成骨细胞生长和分化的有效生长因子。BMP-2通过调节信号刺激骨形成所需的特定转录程序,诱导前成骨细胞向成熟成骨细胞分化^[46]。将MSCs分化为成骨细胞的主要因素是BMP-2,在破骨驱动的骨吸收过程中,BMP-2在骨基质或血清中释放^[47]。为了将MSCs分化为成骨细胞,BMP-2与靶细胞上的I型和II型丝氨酸/苏氨酸激酶受体结合,激活Smad(典型的)和非Smad(非典型的)信号通路,最终激活成骨基因如RUNX2和Osterix(Osx)^[48]。并且Runx-2作为软骨内和膜内骨形成的主要转录因子,已被证明通过其c端与Smads相互作用,诱导骨形成特异基因的表达^[49]。邝敦财等^[50]发现仙灵骨葆胶囊通过下调BMP-2,BMP-4和蛋白激酶C(PKC)蛋白表达及上调TGF- β_1 蛋白表达,可增加OP大鼠的骨密度。张念军等^[51]的研究表明,骨宝丸防治OP的作用机制可能与保护BMP-2分泌,进而促进骨形成有关。孙成涛等^[52]用中药单体鹿茸多肽灌胃PMOP模型大鼠6周,研究结果显示,鹿茸多肽各组能够显著提高BMP-2,Runx-2蛋白表达含量,进而提示鹿茸多肽可能通过BMP-2/Runx2信号通路防治PMOP。张念军^[53]研究证明骨宝丸的抗骨质疏松作用,发现骨宝丸可促进小鼠胚胎成骨细胞前体细胞(MC3T3-E1细胞)增殖分化,作用机制可能与保护BMP-2分泌进而促进骨形成有关。

6 OPG

生理上,B细胞分泌OPG,OPG是一种可溶性RANKL诱饵受体,主要由成骨细胞产生可以保持骨量^[54]。由于RANKL和OPG是破骨形成的最终下游效应因子,在骨髓微环境中RANKL与OPG的

比值是人类和动物OC骨吸收发生率的关键决定因素^[55]。RANK是关键OC因子RANKL配体,OPG可与RANKL结合,阻止RANKL与RANK结合,从而降低OC分化和骨吸收的速率^[56]。崔龙慷等^[57]的研究表明,强骨饮能降低OP老年女性患者血清炎症细胞因子TNF- α ,IL-6和M-CSF水平,并且能提升血清OPG水平并降低血清RANKL水平,提示强骨饮通过影响炎症细胞因子和干预OPG/RANKL/RANK系统影响骨代谢,从而提高骨量,发挥抗OP的作用。王进等^[58]通过实验研究发现虎潜丸治疗OP大鼠后,骨密度增加,骨小梁的完整性升高,骨微结构得到改善,体质量增长量明显下降,血脂血糖水平降低,IL-6,ALP含量均有所降低,OPG含量升高,血钙含量有明显上升,进而提示虎潜丸防治PMOP的作用机制可能与降低ALP,IL-6含量及提高OPG含量有关。李依宁等^[59]研究吴茱萸次碱抗骨质疏松的作用,结果表明吴茱萸次碱能上调OPG表达并在体内外促进成骨分化和抑制破骨分化。黄刚等^[60]的研究表明,止痛健骨方可有效提高OP患者OPG表达、降低RANKL表达,以达到增加患者BMD及改善症状的作用,这可能是其治疗原发性OP的作用机制之一。

7 结语

OP的发生与骨稳态失衡密切相关。中医药在OP的健康维持和疾病控制方面发挥着重要作用,作为祖国医学的重要组成部分,具有价格低廉、高效低毒、多靶点及多通路协调作用的显著优势,随着中医药现代化的发展,有效成分正在被充分发掘,运用中医药治疗OP前景广阔。细胞因子作为OP药物靶点,可被多种单位中药及复方所调控,提示调控细胞因子可能是中医药治疗OP的重要机制。单味中药及有效成分对OP相关细胞因子的调控见表1。中药复方对OP相关细胞因子的调控见表2。

本文通过综述近年来大量学者以中医理论为指导进行的动物实验和临床研究的研究成果,表明中医药可明显干预OP相关细胞因子的表达,进而改善骨代谢,调节骨的稳态,达到治疗OP的目的。但目前的研究多集中在动物实验领域,缺乏大样本的临床研究及循证数据,且中药及复方的有效成分、作用机制复杂,未来的研究应立足于网络药理学、细胞生物学等先进手段,加强中医药作用成分及作用机制研究,同时还应构建大样本、多中心的随机对照临床研究,进而发挥中医药治疗OP的显著优势,以便进一步将其应用于临床治疗中。

表1 单味中药及有效成分对OP相关细胞因子的调控

Table 1 Regulation of OP-related cytokines by unit traditional Chinese medicine and active components

中药单体	有效成分	细胞因子	机制	参考文献
补骨脂	补骨脂素	TNF- α	降低雌鼠骨组织TNF- α , IL-17基因表达和血清TNF- α , IL-17水平	[20]
葛根	葛根素	IL-1 β	IL-1 β 表达阳性细胞率降低,进而降低骨吸收促进骨生成	[28]
淫羊藿		IL-1 β	降低IL-1 β 和OC数和的表达,增加小鼠的骨密度	[29]
骨碎补	骨碎补提取物	VEGF	调节VEGF, ET-1水平,改善骨代谢,提高骨密度	[36]
葛根	葛根素	VEGF	促进VEGF水平的升高,进而促进血管新生,重建供血和血液循环	[37]
蛇床子	蛇床子素	TGF- β_1	升高血清TGF- β_1 含量,提高骨密度	[43]
鹿茸	鹿茸多肽	BMP-2	上调BMP-2蛋白及下游特异性成骨相关转录因子Runx2	[52]
吴茱萸	吴茱萸次碱	OPG	上调OPG表达并在体内外促进成骨分化和抑制破骨分化	[59]

表2 中药复方对OP相关细胞因子的调控

Table 2 Regulation of traditional Chinese medicine compound on OP-related cytokines

复方名称	研究对象	细胞因子	机制	参考文献
壮骨方	大鼠	TNF- α	降低TNF- α 水平、升高血清IGF-1水平,进而影响骨代谢进程	[16]
左归丸	大鼠	TNF- α , IL-6	调节骨组织中TNF- α , IL-6表达来发挥抗骨质疏松的作用	[17]
六味地黄丸	大鼠	TNF- α	降低血清中TNF- α , GM-CSF含量,使破骨活动减弱,成骨活动增强	[19]
金匮肾气丸	大鼠	IL-6, OPG	降低血清中ALP, IL-6含量,升高OPG含量,提高大鼠的骨量	[30]
益骨汤	患者	IL-6, TNF- α	降低血清IL-6和TNF- α 水平,增加骨密度	[31]
补肾通络方	大鼠	VEGF	上调VEGF表达水平,促进血管生成	[38]
龟鹿补骨方	患者	TGF- β_1 , OPG	上调TGF- β_1 , OPG表达水平,进一步提高骨密度	[42]
固本活血壮骨颗粒	大鼠	TGF- β_1	调节TGF- β_1 和IL-1表达,促进骨形成,减少骨吸收,提高骨质量	[44]
仙灵骨葆胶囊	大鼠	BMP-2, TGF- β_1	下调BMP-2蛋白表达及上调TGF- β_1 蛋白表达,提高骨密度	[50]
骨宝丸	大鼠	BMP-2	保护BMP-2分泌,进而促进骨形成	[51-53]
强骨饮	患者	TNF- α , OPG, IL-6	降低血清TNF- α , IL-6水平,且能够提升血清OPG水平,提高骨量	[57]
虎潜丸	大鼠	OPG, IL-6	降低ALP, IL-6, 提高OPG含量,提高骨量	[58]
止痛健骨方	患者	OPG	提高OPG表达、降低RANKL表达,以达到增加骨密度	[60]

[参考文献]

- [1] JOHNSTON C B, DAGAR M. Osteoporosis in older adults [J]. Med Clin North Am, 2020, 104 (5): 873-884.
- [2] ANTHAMATTEN A, PARISH A. Clinical update on osteoporosis[J]. J Midwifery Womens Health, 2019, 64 (3): 265-275.
- [3] LIU J, CURTIS E M, COOPER C, et al. State of the art in osteoporosis risk assessment and treatment [J]. J Endocrinol Invest, 2019, 42(10): 1149-1164.
- [4] 柴毅, 樊巧玲. 左归丸治疗骨质疏松症相关机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(17): 201-208.
- [5] HILIGSMANN M, BOURS S P, BOONEN A. A review of patient preferences for osteoporosis drug treatment[J]. Curr Rheumatol Rep, 2015, 17(9): 61.
- [6] KERSCHAN-SCHINDL K. Prevention and rehabilitation of osteoporosis [J]. Wien Med Wochenschr, 2016, 166(1-2): 22-27.
- [7] MILLER P D. Management of severe osteoporosis [J]. Expert Opin Pharmacother, 2016, 17(4): 473-488.
- [8] 李媚, 袁婷婷, 何勇静, 等. 中药方剂防治骨质疏松症的研究概况[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(6): 233-238.
- [9] ZHAO B. TNF and bone remodeling [J]. Curr Osteoporos Rep, 2017, 15(3): 126-134.
- [10] KOMORI T. Molecular mechanism of Runx2-dependent bone development [J]. Mol Cells, 2020, 43 (2): 168-175.
- [11] KANEKI H, GUO R, CHEN D, et al. Tumor necrosis factor promotes Runx2 degradation through up-regulation of Smurf1 and Smurf2 in osteoblasts [J]. J Biol Chem, 2006, 281(7): 4326-4333.
- [12] ZHANG H, HILTON M J, ANOLIK J H, et al. NOTCH inhibits osteoblast formation in inflammatory arthritis via noncanonical NF- κ B [J]. J Clin Invest, 2014, 124(7): 3200-3214.

- [13] ONO T, HAYASHI M, SASKAI F, et al. RANKL biology: bone metabolism, the immune system, and beyond[J]. *Inflamm Regen*, 2020, 40:2.
- [14] KIM N, KADONO Y, TAKAMI M, et al. Osteoclast differentiation independent of the TRANCE-RANK-TRAF6 axis[J]. *J Exp Med*, 2005, 202(5):589-595.
- [15] FENG W, GUO J, LI M. RANKL-independent modulation of osteoclastogenesis [J]. *J Oral Biosci*, 2019, 61(1):16-21.
- [16] 粟麟,李双蕾,陈文辉,等. 壮骨方对糖尿病大鼠骨质疏松的防治及其对血清 IGF-1、TNF- α 水平的影响[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2016, 22(4):428-432.
- [17] 陈剑磨,张胜军,夏炳江. 左归丸对去势大鼠骨密度及骨组织 TNF- α 、IL-1 和 IL-6 表达的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2016, 34(1):157-159.
- [18] 唐伟. 电针对骨质疏松症大鼠骨密度和 TNF- α 、OPG 的影响[D]. 长沙:湖南中医药大学, 2013.
- [19] 罗小光,姜铭,罗能先. 穴位埋线、中药对去势大鼠 GM-CSF、TNF- α 的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2010, 25(9):1401-1403.
- [20] 杨琳,曾英,李劲平,等. 补骨脂素对去势雌鼠 E₂、ER β 、TNF- α 、IL-17 的影响[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2016, 22(4):387-392, 395.
- [21] LOPEZ-CASTEJON G, BROUGH D. Understanding the mechanism of IL-1 β secretion [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2011, 22(4):189-195.
- [22] RUSCITTI P, CIPRIANI P, CARUBBI F, et al. The role of IL-1 β in the bone loss during rheumatic diseases [J]. *Mediators Inflamm*, 2015, doi: 10.1155/2015/782382.
- [23] WEI S, KITAURA H, ZHOU P, et al. IL-1 mediates TNF-induced osteoclastogenesis [J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(2):282-290.
- [24] ROSE-JOHN S. Interleukin-6 family cytokines [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2018, doi: 10.1101/cshperspect.a028415.
- [25] YOSHITAKE F, ITOH S, NARITA H, et al. Interleukin-6 directly inhibits osteoclast differentiation by suppressing receptor activator of NF-kappaB signaling pathways[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(17):11535-11540.
- [26] AXMNN R, BOHM C, KRONKE G, et al. Inhibition of interleukin-6 receptor directly blocks osteoclast formation *in vitro* and *in vivo* [J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 60(9):2747-2756.
- [27] BLANCHARD F, DUPLOMB L, BAUD'HUIN M, et al. The dual role of IL-6-type cytokines on bone remodeling and bone tumors [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2009, 20(1):19-28.
- [28] 张明. 葛根素对骨质疏松症治疗作用及机制的实验研究[D]. 大理:大理大学, 2016.
- [29] 韩小东,张正祥,任光友,等. 柔毛淫羊藿对去卵巢小鼠骨密度、破骨细胞和 IL-1 β 的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(6):241-243.
- [30] 张倩,杨旭,王媛,等. 金匮肾气丸对去势大鼠骨微结构及 ALP、OPG、IL-6 的影响[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2020, 26(10):1475-1480.
- [31] 叶蕾. 益骨汤对绝经后骨质疏松症患者雌激素、细胞因子水平的影响[J]. *检验医学与临床*, 2018, 15(24):3726-3728.
- [32] MELINCOVICI C S, BOSCA A B, SUSMAN S, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF)-key factor in normal and pathological angiogenesis [J]. *Rom J Morphol Embryol*, 2018, 59(2):455-467.
- [33] LIU Y, OLSEN B R. Distinct VEGF functions during bone development and homeostasis [J]. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2014, 62(5):363-368.
- [34] FENG L, WU H, E L, et al. Effects of vascular endothelial growth factor 165 on bone tissue engineering [J]. *PLoS One*, 2013, 8(12):e82945.
- [35] 谢兴文,李建国,黄晋,等. 血管内皮生长因子防治骨质疏松的研究进展 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2019, 25(7):1030-1033.
- [36] 李建民,王雷鸣. 骨碎补提取物对去卵巢骨质疏松大鼠血清学指标及疗效的影响研究 [J]. *新中医*, 2019, 51(9):5-8.
- [37] 曾锁林,施熊兵. 葛根素对去势雌性大鼠骨质疏松症及 PI3K/AKT 信号转导通路的影响 [J]. *河北医药*, 2018, 40(23):3566-3569.
- [38] 袁翰. 补肾通络方激活 HIF/VEGF 信号通路促进骨质疏松大鼠模型的血管生成与抑制骨量流失 [D]. 南京:南京中医药大学, 2017.
- [39] MORIKAWA M, DERYNCK R, MIYAZONO K. TGF- β and the TGF- β Family: context-dependent roles in cell and tissue physiology [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2016, 8(5):a021873.
- [40] NICKEL J, TENDIJE P, MUELLER T D. TGF- β family co-receptor function and signaling [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2018, 50(1):12-36.
- [41] WU M, CHEN G, LI YP. TGF- β and BMP signaling in osteoblast, skeletal development, and bone formation, homeostasis and disease [J]. *Bone Res*, 2016, 4:16009.
- [42] 刘金勇,王和鸣,林坚,等. 龟鹿补骨方辨治绝经后骨质疏松症患者 Th17/Treg 细胞因子的调节作用 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(24):116-121.

- [43] 刘元,王立恒,伊璠. 基于BGP、TGF- β_1 的表达探究蛇床子素对去卵巢致骨质疏松大鼠的作用[J]. 中国中医药现代远程教育,2020,18(5):99-101.
- [44] 李翠娟,王琳,巩振东. 固本活血壮骨颗粒对糖尿病大鼠BMD及骨组织IL-1、TGF- β_1 表达的影响[J]. 辽宁中医杂志,2016,43(5):1067-1069,后插7.
- [45] SALAZAR V S, GAMER L W, ROSEN V. BMP signalling in skeletal development, disease and repair [J]. Nat Rev Endocrinol,2016,12(4):203-221.
- [46] PARK S Y, KIM K H, KIM S, et al. BMP-2 gene delivery-based bone regeneration in dentistry [J]. Pharmaceutics,2019,11(8):393.
- [47] FEI Y, GRONOWICZ G, HURLEY M M. Fibroblast growth factor-2, bone homeostasis and fracture repair [J]. Curr Pharm Des,2013,19(19):3354-3363.
- [48] HALLORAN D, DURBANO H W, NOHE A. Bone morphogenetic protein-2 in development and bone homeostasis[J]. J Dev Biol,2020,8(3):19.
- [49] AGAS D, SABBITI M G, MARCHETTI L, et al. FGF-2 enhances Runx-2/Smads nuclear localization in BMP-2 canonical signaling in osteoblasts [J]. J Cell Physiol,2013,228(11):2149-58.
- [50] 邝敦财,刘亦恒,郭祥,等. 仙灵骨葆胶囊对骨质疏松症大鼠BMP-2、BMP-4、TGF- β_1 和PKC蛋白表达影响[J]. 解剖学研究,2020,42(2):136-139.
- [51] 张念军,区作明,李雪,等. 骨宝丸对维甲酸诱导小鼠骨质疏松的防治作用及机制探讨[J]. 中国骨质疏松杂志,2020,26(7):937-941,977.
- [52] 孙成涛,杨鹤祥,于冬冬,等. 基于BMP-2/Runx2信号通路探讨鹿茸多肽防治PMOP机制研究[J]. 中华中医药学刊,2019,37(8):1943-1946,2060-2062.
- [53] 张念军. 骨宝丸靶向调节BMP-2治疗I型骨质疏松的机制探讨[D]. 广州:广州中医药大学,2020.
- [54] UDAGAWA N, KOIDE M, NAKAMURA M, et al. Osteoclast differentiation by RANKL and OPG signaling pathways[J]. J Bone Miner Metab,2021,39(1):19-26.
- [55] WALSH M C, CHOI Y. Biology of the RANKL-RANK-OPG system in immunity, bone, and beyond [J]. Front Immunol,2014,5:511.
- [56] WEITZMANN M N. Bone and the immune system [J]. Toxicol Pathol,2017,45(7):911-924.
- [57] 崔龙慷,刘全,李振,等. 强骨饮对骨质疏松症老年女性患者血清炎症细胞因子、骨保护素、核因子 κ B受体活化因子配体及骨密度的影响[J]. 中国中医骨伤科杂志,2021,29(3):30-35.
- [58] 王进,张倩,唐好知,等. 虎潜丸对去卵巢骨质疏松症大鼠骨组织的保护作用及其机制研究[J]. 世界中医药,2021,16(12):1829-1833,1838.
- [59] 李依宁,韩小婉,王伟志,等. 吴茱萸次碱抗骨质疏松作用研究[J]. 药学报,2021,56(2):511-519.
- [60] 黄刚,罗海恩,苏新平,等. 止痛健骨方对原发性骨质疏松症患者骨密度及OPG、RANKL的影响及疗效观察[J]. 湖南中医药大学学报,2020,40(12):1544-1547.

[责任编辑 王鑫]